



项目批准号	81160067
归口管理部门	
申请代码	H0318
收件日期	

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：地区科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：急性肝衰竭小鼠肝细胞内质网应激及其对肝细胞生长信号传递影响的研究

资助经费：43.00万元 执行年限：2012.01-2015.12

负责人：林世德

通讯地址：贵州省遵义市大连路201号

邮政编码：563000 电话：0852-8609183

电子邮件：linshide6@hotmail.com

依托单位：遵义医学院

联系人：李晓 电话：0852-8609676

填表日期：2011年9月2日

国家自然科学基金委员会



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、收到《国家自然科学基金委员会资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅 [Http://www.nsf.gov.cn/](http://www.nsf.gov.cn/)），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》为个性化表格，简表部分自动生成，不同类别的项目按不同要求撰写。请按以下提纲撰写《计划书》：
 - 1、各类获资助项目都必须撰写中、英文摘要及主题词，填报经费预算表。
 - 2、对于基金面上项目，项目组成员和研究内容按申请书执行，一般不得修改。如果《批准通知》中明确要求调整研究内容，须在《计划书》报告正文中对修改的内容作详细说明。没有要求修改的内容时，只需在报告正文中填写“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可。
 - 3、重点、重大项目的项目组成员和研究内容根据批准项目的实际情况填报，不能自行降低、更改研究目标，或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - （1）研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题，拟采用的研究方案和技术路线；
 - （2）项目组主要成员分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工；
- 4、国家杰出青年科学基金和海外青年学者合作研究基金的计划书正文按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）
 - 4) 分年度进度安排
 - 5) 研究队伍的组成情况



简表

申请者信息	姓名	林世德	性别	男	出生年月	1963年2月	民族	汉族
	学位	博士			职称	教授		
	电话	0852-8609183		电子邮件	linshide6@hotmail.com			
	传真			个人网页				
	工作单位	遵义医学院						
	所在院系所	临床学院						
依托单位信息	名称	遵义医学院					代码	56300301
	联系人	李晓		电子邮件	fred9026@163.com			
	电话	0852-8609676		网站地址	www.zmc.gz.cn			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项目名称	急性肝衰竭小鼠肝细胞内质网应激及其对肝细胞生长信号传递影响的研究						
	资助类别	地区科学基金项目			亚类说明			
	附注说明							
	申请代码	H0318:肝再生、肝保护、肝衰竭、人工肝			H0316:炎性及感染性肝病			
	基地类别							
	执行年限	2012.01-2015.12			研究属性	基础研究		
	资助经费	43.00万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

急性或慢加急性肝衰竭患者死亡率高的一个主要原因是存在肝再生障碍,但肝再生障碍的详细机制目前没有阐明。临床上广泛使用促肝细胞生长因子(HGF)治疗肝衰竭疗效有限,我们在前期研究中发现肝衰竭患者血浆抑制肝细胞增殖,而且表皮生长因子(EGF)不能逆转其抑制作用,提示肝衰竭患者肝再生障碍可能与残留肝细胞增殖信号受体表达和信号传递障碍有关。既往研究提示急性肝衰竭小鼠残留肝细胞存在内质网应激反应。本研究中我们拟观察急性肝衰竭小鼠肝细胞三条主要内质网应激反应通路变化规律及与HGF、EGF受体表达、肝细胞增殖的相关性,然后体外探讨肝细胞内质网应激反应对促肝细胞增殖信号EGF、HGF等受体表达及信号传递的影响、并进一步探讨前列腺素E1(PGE1)在减轻肝细胞内质网应激反应、促进肝细胞增殖中的作用。为明确肝衰竭患者肝再生障碍的机制提供理论依据并为提高肝衰竭患者肝再生能力提供新的手段。

关键词(不超过5个,用分号分开):肝衰竭;内质网应激;肝再生

Abstract(limited to 500 words):

Patients with acute and/or subacute liver failure have impaired liver regeneration which is related to the poor prognosis in those patients. The mechanism involved in impaired liver regeneration in patients with acute and/or subacute liver failure remain unclear. Previous studies showed that Hepatocyte Growth Factor (HGF) have only limited effects in improving the outcome of patients with acute or subacute liver failure. We also found that plasma from patients with subacute liver failure inhibited the proliferation and growth of hepatocytes and Epidermal Growth Factor (EGF) could not reversed this inhibitory effect. Those results indicated that delayed signal transduction of liver regeneration stimulators(HGF and/or EGF) may be related to impaired hepatocyte proliferation in patients with acute or subacute liver failure. Endoplasmic reticulum stress (ER stress) of hepatocytes had been found in mouse with acute liver failure in a previous study, therefore, in this study we hypothesize that sustained ER stress of hepatocytes in mouse with acute liver failure may impair the signal transduction, including downregulate receptor expression and delay intracellular signal transduction of HGF and EGF. We plan to observe ER stress, HGF, EGF receptor expression of hepatocytes in mouse with acute liver failure, then we plan to explore whether ER stress of hepatocytes may decrease receptor expression and intracellular signal transduction of HGF and EGF in vitro. Finally, we plan to investigate whether prostaglandin E will alleviate ER stress and improve hepatocyte proliferation in vitro.

Keywords(limited to 5 keywords,seperated by;):Liver failure; endoplasmic reticulum stress; liver regeneration



经费预算表

(金额单位: 万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科 目	预算经费	备 注 (计算依据与说明)
一. 研究经费	39.9200	
1. 科研业务费	9.9000	
(1) 测试/计算/分析费	2.4000	肝衰竭指标测定、EGF、HGF受体定量PCR测定
(2) 能源/动力费	1.0000	实验室水电等补助
(3) 会议费/差旅费	3.5000	拟参加国际会议2人次、国内学术会议5人以上
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	3.0000	文章版面费、文献等
(5) 其它		
2. 实验材料费	30.0200	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	27.0000	各种实验耗材、检测药盒、试剂、抗体等
(2) 其它	3.0200	实验动物、肝细胞分离用胶原酶等
3. 仪器设备费		
4. 实验室改装费		
5. 协作费		
二. 国际合作与交流费	0.0000	
1. 项目组成员出国合作交流		
2. 境外专家来华合作交流		
三. 劳务费	1.0800	用于直接参与本项目的研究生劳务费
四. 管理费	2.0000	项目依托单位为组织和支持项目研究所支出的费用
合 计	43.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0.0000
	其他经费资助(含部门匹配)	0
	其他经费来源合计	0.0000



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81160067），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>		<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	科学处审查意见：						
	建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：						
	年度	总 额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
本栏目主要用于重大项目等	科学部审查意见：						
	负责人（签章）： 年 月 日						
本栏目主要用于重大项目等	相关局室审核意见：						
	负责人（签章）： 年 月 日						
本栏目主要用于重大项目等	委领导审批意见：						
	委领导（签章）： 年 月 日						



项目批准号	81460124
申请代码	H0316
归口管理部门	
依托单位代码	56300308A1735-2838



814601241004277

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：地区科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：肝细胞内质网应激对乙型肝炎病毒复制及核苷（酸）类抗病毒药物作用的影响

资助经费：47万元 执行年限：2015.01-2018.12

负责人：林世德

通讯地址：贵州省遵义市大连路201号

邮政编码：563000 电 话：0852-8609183

电子邮件：linshide6@hotmail.com

依托单位：遵义医学院

联系人：李晓 电 话：0852-8609676

填表日期：2014年09月02日

国家自然科学基金委员会制



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向；
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - 4) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	林世德	性 别	男	出生年月	1963年02月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	0852-8609183		电子邮件	linshide6@hotmail.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	遵义医学院						
	所 在 院 系 所	临床学院						
依托单位信息	名 称	遵义医学院					代码	56300308A1735
	联 系 人	李晓		电子邮件	fred9026@163.com			
	电 话	0852-8609676		网站地址	http://www.zmc.edu.cn/zzjg/kyc/index.asp			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	肝细胞内质网应激对乙型肝炎病毒复制及核苷（酸）类抗病毒药物作用的影响						
	资 助 类 别	地区科学基金项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0316:炎性及感染性肝病			C010803:人类病毒学			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2015.01-2018.12						
	资 助 经 费	47.0000万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

已知内质网应激是多种肝脏疾病常见病理现象,可由多种诱因引起。新近发现:乙型肝炎病毒(HBV)感染可诱导肝细胞内质网应激反应、其信号通路可调节HBV病毒复制及相关抗原分泌。基于此,本研究提出的问题是:其他诱因及不同强度的肝细胞内质网应激对HBV复制是否有影响?是否和抗病毒药物疗效相关?针对这一问题,拟(1)采用HepG2.2.15细胞,用不同剂量毒胡萝卜素、饱和脂肪酸及甘氨酸鹅去氧胆酸钠诱导不同强度内质网应激,采用定量检测sXBP1mRNA判断内质网应激强度、HBVDNA等观察HBV复制、培养上清HBV抗原浓度观察抗原分泌;(2)采用肝穿样本确定不同强度内质网应激的队列,观察核苷(酸)类抗病毒药物治疗后病毒拷贝数动力学变化差异、肝细胞内病毒复制情况;(3)采用牛磺熊去氧胆酸抑制内质网应激、联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗,观察临床受试者疗效。旨在探索“抗病毒药物联合抑制内质网应激”治疗新策略。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝细胞; 内质网应激; 核苷类抗病毒药物

Abstract(limited to 500 words):

Endoplasmic reticulum stress (ER stress) of hepatocytes has been observed in a variety of liver diseases. Recent studies have found that hepatitis B virus (HBV) induces hepatocyte ER stress and activates the ER-associated degradation pathway, which, in turn, regulates the secretion of envelope proteins and HBV replication in hepatocytes. However, it is not clear whether the hepatocyte ER stress induced by thapsigargin, saturated fatty acid and glycochenodeoxycholic acid also have similar impacts on HBV replication. The impacts of different intensity of ER stress on HBV replication in hepatocytes have also not been studied yet. Furthermore, the possible influence of hepatocyte ER stress on the antiviral effects of nucleoside/nucleotide analogues is also not known. Therefore, in this study: ① we plan to observe the impacts of different intensity of ER stress induced by thapsigargin, saturated fatty acid and glycochenodeoxycholic acid on HBV replication and the mechanisms involved in HepG2.2.15 cells; ② by determining the intensity of ER stress of hepatocytes obtained from liver biopsy from patients with chronic hepatitis B (CHB), we plan to observe the correlation of different intensity of hepatocyte ER stress with HBV replication and the antiviral effects of nucleoside/nucleotide analogues in vivo; ③ by using tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) to allviate the intensity of hepatocyte ER stress and nucleoside/nucleotide analogues to inhibit HBV replication, we plan to explore the effects of a new treatment strategy of "allviating ER stress plus antiviral" in the treatment of CHB.

Keywords: HBV; hepatocyte; endoplasmic reticulum stress; nucleoside/nucleotide analogues



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工作时间（月）				
1	林世德	1963. 02	男	教授	博士	遵义医学院	0852-8609183	linshide6@hotmail.com	项目负责人	4				
2	龙骏	1970. 12	男	副主任医师	学士	遵义医学院	0852-8608144	LJCJ88@sina.com	实验指导	4				
3	陈应华	1974. 9	男	副教授	硕士	遵义医学院	0852-8608144	chenyinghua7481@163.com	实验指导	4				
4	李滢	1980. 01	女	主治医师	硕士	遵义医学院	0852-8608144	liyingzmc@163.com	具体实施	6				
5	穆茂媛	1989. 08	女	硕士生	学士	遵义医学院	0852-8608144	mumaoyuan@sina.com	具体实施	8				
6	杨方万	1982. 08	男	硕士生	学士	遵义医学院	0852-8608144	158827699@qq.com	具体实施	8				
7	肖娟娟	1986. 09	女	硕士生	学士	遵义医学院	0852-8608144	xiaojuanjuan1010@163.com	具体实施	8				
8	刘玉娟	1985. 04	女	医师	硕士	遵义医学院	0852-8608144	435832018@qq.com	具体实施	4				
9	柳启传	1988. 10	男	硕士生	学士	遵义医学院	0852-8608144	742954519@qq.com	具体实施	8				
10	何毅怀	1979. 11	男	主治医师	硕士	遵义医学院	0852-8608144	993565989@qq.com	具体实施	4				
总人数			高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
10			3		2		1						4	



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费	42.8100	
1. 科研业务费	10.2100	
(1) 测试/计算/分析费	5.8000	HBVDNA, HBsAg, HBeAg检测
(2) 能源/动力费	0.2000	实验室水电等补助
(3) 会议费/差旅费	2.4000	拟参加国际会议2人次、国内学术会议5人次
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	1.8100	文章版面费、文献等
(5) 其他	0	
2. 实验室材料费	32.6000	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	27.6000	各种实验耗材、检测药盒、试剂、抗体
(2) 其他	5.0000	于临床研究入试志愿者每人补助500元
3. 仪器设备费	0	
(1) 购置	0	
(2) 试制	0	
4. 实验室改装费	0	
5. 协作费	0	
二. 国际合作与交流费	0	
1. 出境国际旅费	0	
2. 境外合作人员来华生活费	0	
3. 来华举办学术会议费	0	
4. 其他	0	
三. 劳务费	1.8400	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四. 管理费	2.3500	不得超过预算经费的5%
合 计	47.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0
	其他经费资助(含部门匹配)	0
	其他经费来源合计	0



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81460124），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						